TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr L. AMBARD

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS





PARIS

IMPRIMERIE DE LA *SEMAINE MÉDICALE*

31, rue Croix-des-Petits-Champs, 31

1907



TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1902. Effets de la dépression barométrique de courte durée sur la teneur du sang en hématies (collaboration avec M. Beaujard), *Société de Biologie*, 3 mai 1902.

1904. Hypertension artérielle et rétention chlorurée (en collaboration avec M. Beaujard), *Société de Biologie*, 13 février 1904.

Lésions des capsules surrénales dans les néphrites avec hypertension, *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 19 février 1904.

Rôle de certains lymphagogues dans la formation des œdèmes (en collaboration avec M. Beaujard), *Société de Biologie*, 11 juin 1904.

Du rôle de quelques lymphagogues dans les œdèmes et les rétentions, *Semaine Médicale*, 5 octobre 1904.

Causes de l'hypertension artérielle (en collaboration avec M. Beaujard), *Archives Générales de Médecine*, 2 octobre 1904.

De l'acidification de certains viscères et spécialement du foie et de la rate considérée comme signe certain de la mort (en collaboration avec M. Brissemoret), *Société de Biologie*, 26 novembre 1904.

1905. Les rétentions chlorurées dans les néphrites interstitielles, *Thèse de Paris*, 1905.

Régime déchloruré observé 51 jours; équilibre chloruré; effets de l'adjonction de $So^4 Na^2$, *Société de Biologie*, 25 février 1905.

La rétention chlorurée sèche (en collaboration avec M. Beaujard), *Semaine Médicale*, 22 mars 1905.

Quantité de sels indispensable à l'homme; remplacement des sels; cryoscopie urinaire, *Gazette des Hôpitaux*, 11 avril 1905.

Recherches sur la réaction des mélanges de soude et d'acide chlorhydrique avec l'albumine; recherches sur les modifications d'un mélange de suc gastrique et d'albumine (en collaboration avec M. Foa), *Société de Biologie*, 1er juillet 1905.

La théorie des ions et ses applications à la biologie (en collaboration avec M. Mayer), *Semaine Médicale*, 30 août 1905.

1906. L'origine rénale de l'hypertension artérielle, *Semaine Médicale*, 1er avril 1906.

1907. Régime d'élimination chlorurée dans la tuberculose au début (en collaboration avec M. Enriquez), *Société de Biologie*, 19 janvier 1907.

Action de la déchloruration sur le pouls lent permanent, *Semaine Médicale*, 23 janvier 1907.

Etude de l'activité pancréatique par le dosage de l'amylase fécale (en collaboration avec MM. Binet et Stodel), 16 février 1907.

Eosinophilie produite par injection de sécrétine (en collaboration avec M. Aubertin), *Société de Biologie*, 16 février 1907.

Cyanose congénitale et polyglobulie vraie (en collaboration avec M. Fiessinger), *Archives de Médecine expérimentale*, mars 1907.

Rapports de la sécrétion rénale et de la sécrétion gastrique (en collaboration avec M. Enriquez), *Société de Biologie*, 11 mai 1907.

EXPOSÉ GENERAL

Les travaux que nous résumons ici concernent les questions suivantes : la polyglobulie des altitudes; les modifications de l'état de l'acide chlorhydrique au cours de la digestion; les modifications sanguines consécutives à l'injection de sécrétine; le mécanisme de la régulation des chlorures dans l'organisme ; les lésions des surrénales en fonction des lésions rénales ; le dosage du suc pancréatique chez l'homme.

Polyglobulie des altitudes.

Au moment où nous nous sommes occupés de la question des polyglobulies des altitudes, avec M. Beaujard, on admettait généralement que l'hyperglobulie se produit très rapidement lorsque l'organisme se trouve soumis à la dépression barométrique; qu'il suffit, par exemple, d'une ascension en ballon pour déterminer au bout de quelques heures une augmentation de 10 à 12 % du chiffre des globules rouges. Par des expériences faites au moyen de caisses à raréfaction, nous sommes arrivés à cette conclusion : à la suite de la diminution de la pression barométrique, il n'y a pas de modifications dans le sang des vaisseaux centraux et les hyperglobulies signalées par les auteurs doivent se rapporter à des modifications du sang des vaisseaux périphériques, la composition du sang périphérique et la composition du sang central étant indépendantes l'une de l'autre.

Etude des modifications de l'état de l'acide chlorhydrique au cours de la digestion gastrique par la méthode des forces électro-motrices.

Lorsque nous nous sommes occupés de l'étude de cette question avec M. Foà, on admettait qu'au cours de la digestion gastrique l'acide chlorhydrique libre diminue progressivement à la

suite de la fixation d'une partie de cet acide sur les produits de la digestion, en particulier sur les peptones. Cette opinion, basée uniquement sur des réactions chimiques, toujours critiquables lorsqu'elles s'appliquent à des combinaisons labiles, manquait d'une démonstration directe; d'autre part, la grandeur du phénomène restait indécise. En abordant ce problème par la nouvelle méthode des forces électro-motrices, méthode qui ne met en jeu aucune réaction chimique, et qui, par conséquent, n'est plus sujette aux objections faites aux méthodes habituelles, nous pensons avoir mis l'existence de ce phénomène hors de toute discussion, et nous avons pu en fixer exactement l'ordre de grandeur.

Par cette méthode nous avons montré que : 1° il y a une disparition progressive de l'acide chlorhydrique libre du milieu ; 2° les peptones sont capables de fixer une quantité d'acide plus grande que celle que fixe l'albumine ; 3° par conséquent l'apparition des peptones dans le milieu est bien la raison de la disparition de l'acide chlorhydrique dans ce même milieu. D'autre part, en comparant les résultats donnés par l'étude des forces électromotrices avec ceux de la titrimétrie ordinaire, nous avons pu mettre en évidence ce phénomène non signalé jusqu'ici, à savoir qu'à mesure que l'acidité libre (acidité mesurée par les forces électromotrices) diminue, la quantité de soude qu'il faut ajouter au milieu pour obtenir sa neutralisation augmente au contraire progressivement, si bien que l'acidité totale semble augmenter.

Modifications du sang consécutives aux injections de sécrétine.

On savait que l'injection de sécrétine, en même temps qu'elle provoque certaines sécrétions, détermine encore des modifications morphologiques importantes du sang, et en particulier l'apparition d'une éosinophilie marquée. En pratiquant, avec M. Aubertin, plusieurs injections de sécrétine à un chien, et en examinant trois mois après l'état de ses différents viscères, nous avons pu constater que ce chien présentait une éosinophilie sanguine permanente, et en comparant le sang de l'artère et le sang de la veine splénique, nous avons pu montrer que cette éosinophilie durable était fonction de la transformation myéloïde de la rate.

Mécanisme de régulation des chlorures de l'organisme.

Le rôle des chlorures dans l'organisme a fait l'objet de travaux importants.

Différentes expériences ont montré que les chlorures sont indispensables à l'organisme normal. MM. Richet et Langlois ont fait voir que, même si l'on supprime complètement les chlorures de l'alimentation, la teneur en sels des différents tissus reste à peu près constante.

D'autre part, de nombreux examens des différentes sérosités de l'organisme, du sérum sanguin, du liquide céphalo-rachidien en particulier, ont montré que ces liquides présentent une teneur absolument constante en chlorure de sodium.

Dans une étude ultérieure, MM. Widal et Javal ont, pour ainsi dire, étudié cette constance par l'extérieur, en montrant que, lorsqu'on soumet un individu à un régime déchloruré, ne comprenant au maximum que 2 grammes de chlorures par jour, il élimine les trois ou quatre premiers jours une certaine quantité de chlorure de luxe, puis se met en équilibre chloruré définitif.

Nous avons constaté, par des recherches longuement suivies, que la mise en équilibre chloruré de l'organisme n'est pas seulement sous la dépendance de l'ingestion du chlorure de sodium, mais encore sous l'influence de l'ingestion ou de la suppression d'autres sels, du sulfate de soude en particulier; que le phénomène de l'équilibre chloruré est par conséquent un phénomène très complexe.

Il n'en reste pas moins acquis que d'une manière générale, l'organisme présente un équilibre chloruré. Et comme il est impossible de modifier chez l'individu normal la position de cet équilibre, force nous est pour étudier les effets de ses perturbations d'avoir recours à l'observation de certains cas pathologiques.

En 1903, M. Widal révéla une conséquence fort importante de la présence de quantité anormale de sel dans l'organisme : à savoir la formation des œdèmes. L'importance de ce fait était si considérable, et les conséquences qu'il eut au point de vue doctrinal

furent telles, que ce fait concentra, pour ainsi dire, entièrement l'attention des physiologistes et qu'inconsciemment se développa cette conception que rétention chlorurée était synonyme d'œdème, de même que l'œdème était invinciblement lié à la rétention chlorurée.

C'est alors qu'en étudiant de près le bilan chloruré de malades atteints de néphrite interstitielle, nous sommes arrivés, avec M. Beaujard, à cette conclusion que, dans des cas extrêmement fréquents de lésions chroniques du rein sans albuminurie, l'organisme peut accumuler du sel sans hydratation, c'est-à-dire sans œdème.

Ultérieurement, par une étude des divers troubles fonctionnels de ces malades, nous sommes arrivés à cette autre conclusion que cette rétention chlorurée, sans hydratation, a sur l'organisme des effets nocifs généraux se traduisant par une cachexie progressive, un affaiblissement de la nutrition générale, une perversion de la sécrétion du suc gastrique, une exagération de la pression artérielle, l'impossibilité d'émettre des urines concentrées, enfin la naissance de cette dyspnée particulière que parfois on qualifie de toxique, faute d'un meilleur terme.

Au point de vue physiologique, ce phénomène nous a semblé de première importance. En effet, il est pour ainsi dire impossible chez les animaux de changer la constance en chlorure de sodium du milieu intérieur et, d'autre part, la rétention chlorurée, avec hydratation, ne change pas, semble-t-il, la teneur relative des tissus en chlorure de sodium. La rétention chlorurée sans hydratation de la néphrite interstitielle nous offre donc un cas unique où la teneur relative du milieu en chlorure de sodium est changée d'une façon *permanente*, et nous permet d'étudier les conséquences de cette modification si exceptionnelle du milieu.

Etant donnée l'énergie extrême avec laquelle l'organisme maintient toujours la constance du milieu, nous nous sommes demandés par quel mécanisme cette constance pouvait être modifiée; nous avons eu pour cela recours à l'étude de l'effet d'injections de lymphagogues. Par analogie, nous avons pensé qu'il y avait

une modification du milieu, au cours des néphrites chroniques, par l'action de substances de l'ordre des lymphagogues de seconde catégorie.

Lésions des capsules surrénales et augmentation de pression sanguine.

Nous avons montré avec M. Aubertin l'existence de lésions à peu près constantes, l'hyperplasie adénomateuse des capsules surrénales dans les cas d'élévation permanente de la tension artérielle.

Etude du suc pancréatique chez l'homme.

Nous avons voulu compléter l'étude des modifications fonctionnelles de l'organisme sous l'influence des variations du milieu par l'étude du suc pancréatique. Mais pour l'étude quantitative du suc pancréatique chez l'homme, nous ne possédions jusqu'ici aucune méthode pratique; nous avons dû établir une technique spéciale dont nous exposerons ici les éléments généraux.

I. — HYPERGLOBULIE DES ALTITUDES

A la suite des travaux de Viault (1) on a admis que les organismes vivant à de hautes altitudes luttent contre l'anoxémie que tend à provoquer la raréfaction du milieu atmosphérique par la multiplication des globules du sang. L'hyperglobulie des altitudes étudiée ensuite par un grand nombre d'auteurs, en particulier par Egger (2), Miescher (3), Mercier (4), Jaquet (5) et Suter (6), fut bientôt considérée non seulement comme un fait constant, mais encore comme un phénomène pouvant se produire avec une très grande rapidité. Enfin, en 1901, au moment où nous avons entrepris nos travaux avec M. Beaujard, à la suite d'ascensions en ballon, on en était arrivé à la conception d'une hyperglobulie pouvant se réaliser pour ainsi dire d'une façon brusque en l'espace de quelques heures; et en concordance avec cette opinion générale, Gaule (7) avait même signalé dans le sang des individus soumis vivant à une haute altitude, l'apparition de globules rouges nucléés. L'opinion à cette époque était donc à peu près unanime pour admettre que l'hyperglobulie était un fait constant et susceptible de se produire très rapidement. Seuls, MM. Calugareanu et Henri (8) avaient apporté une constatation divergente et montré que la teneur du sang central en fer n'avait pas varié au cours d'une ascension en ballon; mais étant donné que cette constatation ne reposait que sur une expérience unique, laquelle d'ailleurs n'avait pas été faite dans des conditions déterminées au point de vue de la dépression barométrique, de l'humidité et de la température de l'air, ces auteurs ne l'avaient présentée que sous toutes

(1) Viault. *C. R. Ac. des Sciences*, 1890, p. 917; 1892, p. 1563.

(2) Egger. *Arch. für exp. Path. und Pharmac.* Bd XXXIX, p. 426.

(3) Miescher. *Centralblatt für Schweiz. Aerzte*, 1892, n° 23.

(4) Mercier. *Arch. de Physiol.*, 1894, p. 108.

(5) Jaquet. *Arch. für exp. Path. und Pharmac.* Bd XXXIX, 1897, p. 644.

(6) Suter. *Centralblatt für Schweiz. Aerzte*, 1898, n° 4, p. 104.

(7) Gaule. *Arch. de Pflüger*, t. LXXXIX, p. 119.

(8) Calugareanu et Henri. *C. R. Soc. de Biol.*, p. 1040, 1901.

réserves, et il convenait, par conséquent, de reprendre l'étude de l'hyperglobulie rapide des altitudes par une étude absolument systématique où l'on aborderait isolément le facteur considéré comme essentiel de l'hyperglobulie, à savoir la dépression barométrique.

DISPOSITIF EXPÉRIMENTAL

Le dispositif que nous avons employé a été construit pour opérer sur le chien.

1° *Enceinte où l'air est raréfié.* — Elle consiste en une caisse en bois, paraffinée, avec fenêtre constituée par une glace en verre épais, pour suivre les mouvements du chien lorsqu'il sera logé dans la caisse (Voir *fig. 1*). Une des petites faces de la caisse est complètement ouverte et donne passage à l'animal à mettre en expérience. La fermeture de cette face se fait par l'application automatique d'une plaque de verre épaisse, sur les bords de cette face ouverte. Grâce à la pression atmosphérique qui comprime énergiquement la glace de verre sur la caisse lorsqu'on pratique le vide dans celle-ci, le joint est réalisé par du mastic ordinaire. Le vide est fait dans la caisse par une trompe à eau, et un manomètre à mercure indique la pression interne de la caisse.

2° *Appareil pour recevoir le sang.* — C'est un tube à essai, ordinaire, de petit volume, fermé à son orifice libre par un bouchon de caoutchouc, traversé par deux tubes : l'un, qui est en communication avec l'enceinte de la caisse et destiné à maintenir dans le tube à essai la même pression que dans l'enceinte raréfiée; l'autre, passe à travers la paroi de la caisse, mais sera mis en communication avec la fémorale du chien, de la façon que nous décrivons ci-dessous. Le tube à essai contient une solution anticoagulante. Il est clair que, dans ces conditions, si le dernier tube est en communication libre avec l'artère fémorale, le sang jaillira dans le tube à essai comme il ferait à l'air libre, la pression sous laquelle est reçue le sang étant la même que la pression à laquelle est soumis le chien. Comment mettrons-nous au moment voulu en communication le tube à essai destiné à recueillir le sang avec l'artère fémorale?

3° *Dispositif permettant de commander du dehors l'ouverture de l'artère fémorale.* — C'est cet élément qui a toujours constitué la difficulté à laquelle se sont heurtés les expérimentateurs qui ont opéré sur des animaux placés dans des caisses à raréfaction.

On sait que Paul Bert avait imaginé une pince métallique qu'on maniait du dehors avec deux leviers, mais qui donnait lieu, le plus souvent, à des fuites, et dont lui-même n'avait pas à se louer.

Dans notre dispositif, au moment de l'expérience, on découvre et on lie une fémorale au milieu de la cuisse; on expurge le bout central de cette artère et, au-dessus de l'endroit expurgé de sang, on applique une pince particulière. Dans le bout central de l'artère vide de sang, on introduit une canule en verre munie d'un tube résistant qui passe à travers une paroi de la caisse pour pénétrer ensuite dans le tube à essai mentionné plus haut.

Le tube mettant en communication l'éprouvette et l'artère est donc vide de sang, et il s'agira de manier de dehors l'enceinte la pince qui ferme l'artère pour que le sang puisse pénétrer jusque dans le tube à essai.

Cette pince est constituée par deux pièces de bois comme l'indique la *figure 2;* l'une de ces pièces est une branche droite avec une extrémité formant un angle droit avec le mors; la seconde pièce est simplement une languette de bois taillée en dos d'âne. Un anneau de caoutchouc placé en arrière du dos d'âne maintient normalement les mors de la pince ouverte. Pour fermer cette pince sur l'artère on tire verticalement sur l'extrémité D au moyen d'un fil de chanvre que l'on fixe à l'extrémité de la queue de la pièce supérieure B. Dans ces conditions le caoutchouc réalise une charnière élastique qui ferme les mors de la pince sur l'artère. Pour ouvrir cette pince à distance on brûle le fil de chanvre en portant au rouge une spire de cuivre résistante enroulé autour de lui et dans laquelle on lance du dehors un courant électrique. L'anneau de caoutchouc, en raison de son élasticité, serre les parties de la pince située en arrière du dos d'âne et ouvre activement les mors de la pince; les parois de l'artère sont alors relâchées et presque aussitôt le sang pénètre

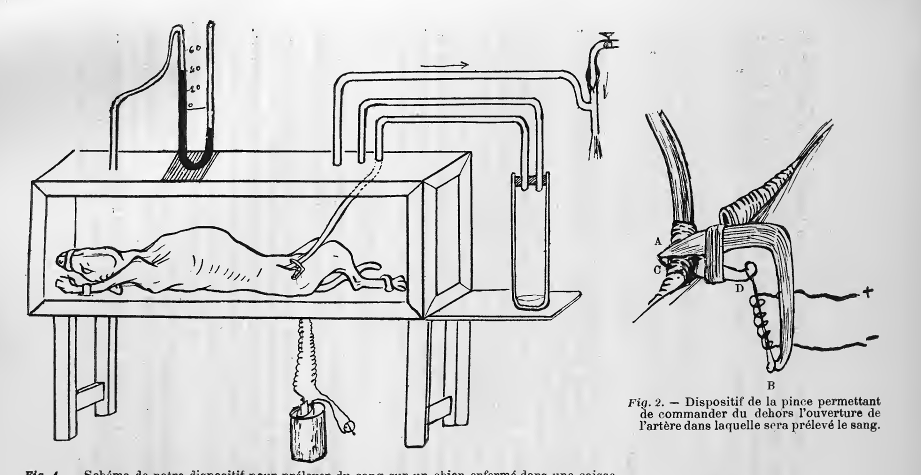


Fig. 1. — Schéma de notre dispositif pour prélever du sang sur un chien enfermé dans une caisse à raréfaction.

Fig. 2. — Dispositif de la pince permettant de commander du dehors l'ouverture de l'artère dans laquelle sera prélevé le sang.

à l'intérieur de l'éprouvette. On ne reçoit que la quantité de sang nécessaire pour obtenir une dilution convenable et l'on compare ce sang avec du sang du même animal pris dans des conditions analogues, mais à une pression atmosphérique normale.

RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

Le résultat d'expériences faites avec ce dispositif a été le suivant :

Exp. I. — Poids du chien, 5 kil., 5. Pression abaissée progressivement à 45 cent. Hg en l'espace de trente-deux minutes; à ce moment, prise du sang.

	Volume des globules.	Nombre des globules.
	—	—
Sang normal. . . .	100	»
Sang sous le vide.	101,6	»

Exp. II. — Poids du chien, 5 kil., 5. Pression abaissée progressivement à 45 cent. Hg en trente-cinq minutes. Prise de sang à ce moment.

	Volume des globules.	Nombre des globules.	
	—	—	
Sang normal supposé.	100	6.400.000	
Sang sous le vide. . .	100	6.176.000	= — 3 1/2 p. 100.

Exp. III. — Chien de 6 kilogrammes. Pression abaissée progressivement jusqu'à 45 cent. Hg en vingt-cinq minutes.

La pression est encore maintenue abaissée trente-cinq minutes au bout desquelles est faite la prise de sang.

	Volume des globules.	Nombre des globules.	
	—	—	
Sang normal supposé.	100	5.520.000	
Sang sous le vide. . .	104	5.856 000	= + 5 1/2 p. 100.

Exp. IV. — Poids du chien, 8 kil., 200. Pression abaissée progressivement à 45 cent. Hg en trente minutes. Prise du sang à ce moment.

	Volume des globules.	Nombre des globules.	
	—	—	
Sang normal supposé.	100	4.544.000	
Sang sous le vide. . .	98,2	4.672.000	= + 2 1/2 p. 100.

Exp. V. — Poids du chien, 10 kilogrammes. Pression abaissée progressivement à 45 cent. Hg en une heure et maintenue à cette pression pendant cinquante-cinq minutes. Prise à ce moment.

	Volume des globules.	Nombre des globules.	
	—	—	
Sang normal supposé.	100	7.512.000	
Sang sous le vide. . .	96,5	7.450.000	= — 1 p. 100.

Il résulte donc de ces expériences que, sous l'influence d'une dépression barométrique très notable et d'une durée de presque deux heures, il ne se produit aucune modification du sang central. Nous en avons conclu, avec M. Beaujard, que les hyperglobulies des altitudes trouvées par les ascensionnistes étaient sans doute des phénomènes absolument locaux, dus à ces vasoconstrictions périphériques dont M. Malassez avait démontré toute l'importance au point de vue des variations de la composition locale du sang.

CONFIRMATIONS DE NOS RÉSULTATS

Les résultats de nos observations et leur interprétation ont été confirmés ultérieurement par un grand nombre d'auteurs (Jolly, V. Henri, Guillemard et Moog, etc.); en particulier M. Armand Delille et M. Mayer (1) ont montré que lorsqu'on étudie le sang central chez différents animaux transportés à de hautes altitudes, ce sang ne présente aucune modification au point de vue de la teneur des globules rouges, alors que cependant la globulie périphérique peut varier énormément.

D'autre part, MM. Lapicque et Mayer (2) ont aussi montré que ces phénomènes d'hyperglobulie périphérique étaient incon-

---

(1) Arm. Delille et Mayer. *Journ. de Phys. et de Path. Génér.*, mai 1904, p. 466.

(2) Lapicque et Mayer. *C. R. Soc. de Biol.*, 1903, p. 823.

testablement sous la dépendance de l'action du froid. Enfin, en Allemagne les dernières expériences de Zunz, Lœwy et de leurs collaborateurs ont apporté des faits qui viennent de mettre en doute l'hyperglobulie lente elle-même (*Hokenklima und Bergwanderungen*, 1906, édité chez Bong et C°, Tabelle XXV).

CONCLUSIONS

Nos expériences nous paraissent donc avoir été le point de départ d'un revirement de l'opinion sur l'hyperglobulie des altitudes, en montrant d'une façon péremptoire que l'hyperglobulie rapide n'existe pas, et que pour étudier d'une façon décisive cette hyperglobulie il faut avoir grand soin de distinguer entre l'état du sang central et l'état du sang périphérique qui sont souvent sans aucun rapport l'un avec l'autre.

II. — ÉTUDE DE L'ÉTAT DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE AU COURS DE LA DIGESTION PAR LA MÉTHODE DES FORCES ÉLECTRO-MOTRICES

Dans leur ensemble, les résultats que nous avons obtenus avec M. Foa, au cours de cette étude, ne changent pas l'opinion générale que l'on s'est faite dans ces dernières années sur les modifications de l'état de l'acide chlorhydrique au cours de la digestion gastrique, mais ils ont apporté à cette opinion une base qui nous semble inattaquable; en d'autres termes, ils ont rendu certain un phénomène qui jusqu'ici n'était que probable.

En effet, tous les auteurs qui ont étudié les modifications de l'état de l'acide chlorhydrique au cours des digestions gastriques ont eu recours à des procédés chimiques. Or, lorsqu'on neutralise par une base l'acide contenu dans un milieu complexe, on n'est jamais certain de neutraliser uniquement l'acide libre, et de ne pas déplacer en même temps l'acide déjà faiblement combiné aux substances contenues dans le milieu. Un dosage chimique d'une acidité dans un milieu complexe détermine une perturbation profonde des divers éléments du milieu, et les résultats qu'il donne sont purement conventionnels et varient, comme on le sait aujourd'hui, avec la nature de la base destinée à obtenir la neutralisation et avec les réactifs destinés à renseigner sur la réalisation de cette neutralisation.

La méthode des forces électro-motrices est, au contraire, une méthode purement physique et qui ne met en jeu aucune réaction chimique; elle a donc l'avantage de faire disparaître tout ce qu'il y a de conventionnel dans une titrimétrie chimique.

Au premier abord, étant donné que la méthode des forces électro-motrices ne nous renseigne que sur la quantité d'acide dissocié contenue dans le milieu (acidité actuelle d'Ostwald) et non pas sur la quantité d'acide totale libre dans le milieu, on pourrait objecter à cette méthode qu'elle nous indique bien l'acidité actuelle, mois qu'elle ne nous indique pas l'acidité poten-

tielle. En ce qui concerne l'étude du suc gastrique, cette objection n'a pour ainsi dire aucune importance, étant donné que l'acide chlorhydrique est un acide extrêmement dissocié, et que, par conséquent, les résultats donnés par l'étude des forces électromotrices nous renseignent à 2 ou 3 % près sur la quantité totale d'acide chlorhydrique libre dans le milieu.

RÉSULTATS

En étudiant les modifications de l'acide chlorhydrique au cours d'une digestion artificielle faite au moyen de pepsine et d'acide chlorhydrique agissant sur de l'albumine liquide, nous avons pu constater : 1° par la méthode des forces électro-motrices une diminution progressive extrêmement nette de l'acide libre, et 2° par la titrimétrie chimique une augmentation progressivement croissante de l'acidité totale.

Ces deux méthodes donnent donc des résultats opposés. Mais cette opposition, comme on va le voir, n'est qu'apparente.

1° *Diminution de l'acidité libre.* — En ce qui concerne le premier fait, et pour essayer d'expliquer comment varie la quantité d'acide chlorhydrique libre au cours d'une digestion gastrique, nous avons étudié, par la méthode des forces électro-motrices, les mélanges albumine et acide chlorhydrique et les mélanges peptones et acide chlorhydrique. Nous avons vu d'une façon indiscutable que, tandis que l'albumine ne fixait que peu d'acide, les peptones, au contraire, en fixaient une notable quantité.

La quantité de peptones augmentant au cours de la digestion, il s'ensuit que la quantité d'acide chlorhydrique qu'elle fixe augmente aussi progressivement.

2° *Augmentation de l'acidité totale.* — Au cours de la digestion la quantité totale de l'acide primitivement contenu dans le milieu ne peut pas varier, il en résulte cette conséquence encore non signalée : que puisque l'acidité totale augmente la dislocation de l'albumine met en liberté des produits ayant plus d'affinité pour les bases que pour les acides et que l'acidité indiquée par la titrimétrie est fonction non seulement des acides organiques ou

inorganiques primitivement contenus dans le milieu digestif, mais encore des produits acides de la digestion de l'albumine.

L'étude des forces électro-motrices appliquées à l'examen de la digestion gastrique nous a donc permis d'apporter une démonstration de ce fait que l'acide chlorhydrique disparaît peu à peu au cours de la digestion; que cette disparition de l'acide est due à l'apparition de peptones dans le milieu, *quoique les peptones soient des substances acides par elles-mêmes*. Il resterait à expliquer comment une diminution de l'acidité libre coïncide avec une augmentation de l'acidité totale; ce fait doit vraisemblablement, selon nous, trouver son explication dans une réaction d'équilibre, qui suit la loi des masses de Guldberg et Waage. La méthode des forces électro-motrices nous montre, en effet, que si l'on ajoute à de l'acide chlorhydrique, acide très dissocié, de l'acide acétique, acide très peu dissocié, l'acidité actuelle du milieu diminue, alors que cependant l'acidité totale est accrue. Dans la digestion gastrique, les peptones jouent probablement le rôle que joue l'acide acétique dans l'expérience que nous venons de citer.

---

40 cc DE SUC GASTRIQUE + 40 cc. D'ALBUMINE						40 cc. de HCl $\frac{n}{10}$ + 40 cc. D'ALBUMINE				
méthode titrimétrique (3) 5 cc du mélange = NaOH $\frac{n}{20}$		méthode électrométrique (2)				méthode titrimétrique 5 cc du mélange = NaOH $\frac{n}{20}$		méthode électrométrique		
		π_H	log C_H	solution équivalente de HCl				π_H	log C_H	solution équivalente de HCl
Première expérience (1).										
Après 10 m	5,1 cc.	— 0,255	— 1,3785	$\frac{n}{37}$		Après 5 min.	4,8 cc.	— 0,265	— 1,2045	$\frac{n}{21}$
— 2 h.	5,8	— 0,245	— 1,5524	$\frac{n}{54}$		— 2 h.	4,9	— 0,265	— 1,2045	$\frac{n}{21}$
— 5 h. 30	6,15	— 0,233	— 1,7611	$\frac{n}{71}$		— 5 h.	5,0	»	»	»
— 48 h	6,7	»	»	»		— 2 jours	5,2	»	»	»
— 8 jours	7,0	»	»	»		— 8 jours	5,3	»	»	»
Deuxième expérience.										
Après 5 m.	4,7 cc.	— 0,2618	— 1,3785	$\frac{n}{37}$		Après 10 m.	4,9 cc.	— 0,265	— 1,2045	$\frac{n}{21}$
— 12 m.	5,0	— 0,2498	— 1,4689	$\frac{n}{47}$		— 1 h. 30	4,95	— 0,265	— 1,2045	$\frac{n}{21}$
— 1 h.	5,45	»	»	»		— 8 h.	4,8	»	»	»
— 5 h.	5,75	— 0,2196	— 1,9941	$\frac{n}{93}$		— 30 h.	4,9	— 0,265	— 1,2045	$\frac{n}{21}$
— 7 h.	6,0	»	»	»						
— 30 h.	6,2	»	»	»						
Troisième expérience.										
Après 5 m.	4,65 cc.	— 0,2598	— 1,3993	$\frac{n}{39}$						
— 2 h.	5,4	— 0,246	— 1,5350	$\frac{n}{53}$						
— 5 h.	5,8	— 0,226	— 1,8827	$\frac{n}{86}$						
— 24 h.	6,1	»	»	»						

(1) Les solutions d'albumine sont différemment concentrées dans les quatre expériences.
(2) Nous indiquons par π_H le potentiel de l'électrode à hydrogène et par logC_H le logarythme de la concentration des ions H^+.
(3) La phénolphtaléine a été employée comme indicateur.

Première expérience.

20 alb. $\frac{1}{30}$ + 20 NaOH $\frac{n}{20}$			20 pept. $\frac{1}{30}$ + 20 NaOH $\frac{n}{20}$			20 eau + 20 NaOH $\frac{n}{20}$		
MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE		MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE		MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE	
5 cc. = HCl $\frac{n}{10}$	log C_H	Solution équivalente de KOH	5 cc. = HCl $\frac{n}{10}$	log C_H	Solution équivalente de KOH	5 cc. = HCl $\frac{n}{10}$	log C_H	Solution équivalente de KOH
2,2 cc.	—12,147	$\frac{n}{40}$	1,75 cc.	—13.0002	$\frac{n}{100}$	506 cc.	—12.149	$\frac{n}{40}$

Deuxième expérience.

10 alb. $\frac{1}{30}$ + HCl $\frac{n}{10}$ 10 cc.			10 pept. $\frac{1}{30}$ + 10 HCl $\frac{n}{10}$			10 eau + 10 HCl $\frac{n}{10}$		
MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE		MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE		MÉTHODE TITRIMÉTRIQUE	MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE	
5 cc. = NaOH $\frac{n}{20}$	log C_H	Solution équivalente de HCl	5 cc. = NaOH $\frac{n}{20}$	log C_H	Solution équivalente de HCl	5 cc. = NaOH $\frac{n}{20}$	log C_H	Solution équivalente de HCl
4,9 cc.	—1,1702	$\frac{n}{20}$	5,4 cc.	—1,4006	$\frac{n}{40}$	4,9 cc.	—1,1702	$\frac{n}{20}$

III. — MODIFICATIONS SANGUINES CONSÉCUTIVES A L'INJECTION DE SÉCRÉTINE

En même temps que se produit la sécrétion pancréatique apparaît, dans le derme de la muqueuse intestinale, un grand nombre de cellules éosinophiles (Heidenhain, Simon) que l'on croit être en rapport avec la sécrétion kinasique (Delezenne).

En exaltant la sécrétion pancréatique au moyen d'injections intraveineuses de sécrétine, nous avons pu, avec M. Aubertin, produire, chez un chien, une pullulation assez considérable d'éosinophiles dans le sang (10 %), et des résultats analogues ont été obtenus par M. Simon. Notre expérience est particulièrement instructive car elle montre que cette éosinophilie peut persister longtemps (trois mois en l'espèce) après qu'on a cessé toute injection de sécrétine; de plus, en pareil cas, l'éosinophilie si marquée au niveau du derme intestinal après injections répétées de sécrétine (Simon), peut disparaître complètement; dans notre expérience, en effet, l'éosinophilie intestinale avait disparu. D'où viennent ces éosinophiles du sang? Nous avons montré qu'ils proviennent de la rate. Dans notre cas, il existait une remarquable transformation myéloïde de la rate avec néoformation d'acidophiles et, de plus, en examinant comparativement le sang de l'artère et de la veine splénique, nous avons vu que le sang veineux contient beaucoup plus d'éosinophiles que le sang artériel.

IV. — MÉCANISME DE LA RÉGULATION DES CHLORURES DANS L'ORGANISME

POSITION DE LA QUESTION

Equilibre chloruré de l'organisme normal; son mécanisme.

Depuis fort longtemps on a constaté que l'organisme présente un taux à peu près fixe de chlorures. Le mécanisme de cette régulation chlorurée a été l'objet de travaux nombreux. Nous ne rappellerons que les faits essentiels qui étaient acquis sur ce problème au moment où nous l'avons étudié à notre tour en 1904.

Le mécanisme de la régulation chlorurée est complexe et comporte au moins deux éléments distincts : équilibre chloruré du sang et équilibre chloruré des tissus. Dans l'organisme normal, l'équilibre chloruré du sang est très fixe, en dépit des variations de quantité des chlorures ingérés. Pour ce qui est des tissus, leur équilibre chloruré présente, au cours des variations extrêmes de régime, de petites oscillations, mais ces oscillations sont néanmoins assez faibles. Dans l'ensemble la teneur de l'organisme en chlorure est donc sensiblement constante.

Comment se fait cette régulation chlorurée? Lorsqu'on fait ingérer beaucoup de chlorures à un animal, le sang reçoit rapidement tous les chlorures absorbés par l'intestin, mais il ne les garde pas. Une partie des chlorures du sang est éliminée incontinent par les urines, l'autre partie pénètre dans les tissus. Une heure après une très forte ingestion chlorurée, le sang présente déjà un taux normal de chlorures. A ce moment, l'équilibre sanguin est rétabli mais l'équilibre des tissus ne l'est pas encore. L'équilibre des tissus ne se rétablit que plus lentement et grâce à une augmentation de la diurèse. En définitive c'est la diurèse qui maintient l'équilibre chloruré de l'organisme.

Rupture de l'équilibre chloruré.

Pouvons-nous rompre expérimentalement l'équilibre chloruré? Tant que le rein fonctionne normalement, cette rupture de l'équi-

libre est impossible et, si forte que soit l'ingestion chlorurée, l'organisme maintient son équilibre par une élimination chlorurée égale à l'ingestion.

La physiologie normale est donc incapable de nous montrer une rupture de l'équilibre chloruré. La physiologie pathologique peut-elle, à cet égard, nous présenter l'exemple d'un phénomène dont l'organisme sain se défend avec tant d'énergie ?

Dans ces dernières années toute une série de travaux nous ont montré que l'équilibre chloruré peut être faussé, surtout lorsque le rein est altéré, la lésion rénale venant mettre en défaut le facteur physiologique essentiel de l'équilibre chloruré, à savoir la diurèse.

Rupture apparente, rétention hydrochlorurée.

Si l'équilibre chloruré est rompu et s'il y a rétention chlorurée, comment l'organisme va-t-il réagir à cette accumulation de sels? Les travaux de MM. Widal, Lemierre et Javal (1) exécutés sur des cas de néphrites avec albuminurie ont montré que la conséquence de cette rétention chlorurée est une rétention concomitante d'eau. Il y avait dans ce cas formation d'œdèmes. En retenant de l'eau, en même temps qu'il retient des chlorures, l'organisme s'efforçait-il de maintenir constante la pression osmotique de ses milieux puisqu'il ne pouvait maintenir la constance de sa teneur absolue en chlorures ? Telle était la question que soulevait le phénomène de l'œdème par rétention chlorurée.

Des observations de M. Widal lui-même, et des observations de M. R. Marie (2) il ressortait que l'hydratation de l'organisme pouvait se faire à un taux supérieur qu'à celui de 8 gr. 5 de NaCl pour 1,000 grammes d'eau : taux considéré généralement comme isotonique aux milieux.

Quelle était la signification de ce phénomène? la pression osmotique des milieux liquides était-elle modifiée? la teneur des tissus fixes en sels avait-elle varié ? et quelle que soit l'hypothèse que

(1) *Soc. méd. des Hôp.*, 12 juin 1903, p. 678.

(2) *Soc. de Biol.*, 14 novembre 1903, p. 1321.

l'on admette, cette surcharge en chlorures, supérieure à celles que ne l'aurait comporté l'hydratation concomitante pour que la pression osmotique du milieu restât constante, n'était-elle pas le résultat d'un processus inachevé de mise en réserve de chlorures comparable à la surcharge très momentanée des tissus en sels à la suite de grandes ingestions de chlorure et que nous avons signalée plus haut? Cette dernière hypothèse était d'autant plus vraisemblable que, lorsque chez ces individus on ne poussait pas trop l'hyperchloruration, l'organisme continuait à se surcharger spontanément d'eau comme s'il avait une tendance naturelle à revenir à un équilibre osmotique.

Ces derniers faits n'étaient donc qu'en opposition partielle et même peut-être apparente, avec les lois de la pression osmotique, que l'on croyait régir le mode des rétentions chlorurées de l'organisme; aussi, dans l'ensemble des choses, l'opinion générale était que le terme de rétention chlorurée restait équivalente de rétention hydrochlorurée.

Rupture réelle, rétention sèche.

En 1905, avec M. Beaujard (1), nous avons montré par des exemples nombreux et spécialement choisis parmi les cas de néphrite chronique sans albumine, que la rétention chlorurée peut se produire d'une façon toute différente, à savoir, sans rétention concomitante d'eau, forme qui sera appelée rétention sèche. Nous nous sommes d'abord efforcés d'établir la réalité de ces rétentions sèches par des expériences nombreuses et variées. Nous avons ensuite montré la conséquence de cette surcharge chlorurée sur le fonctionnement de divers viscères, et nous avons cherché à expliquer le mécanisme de cette chloruration spéciale de l'organisme.

Nous allons maintenant analyser les points principaux de la question du mécanisme chloruré, en insistant surtout sur les travaux que nous avons consacrés personnellement à l'étude de ces différents éléments.

(1) *Semaine Médicale*, 22 mars 1905.

I. — MÉTHODE GÉNÉRALE POUR ÉTUDIER LE NIVEAU DE L'ÉQUILIBRE CHLORURÉ

L'étude de l'équilibre chloruré comporte deux questions. On doit se demander : 1° si l'individu qu'on étudie est en équilibre chloruré; 2° à quel niveau est fixé cet équilibre.

Pour répondre à la première question, il va sans dire que l'étude du bilan chloruré, c'est-à-dire la comparaison, pendant un certain nombre de jours de la quantité de chlorures ingérée et de la quantité éliminée, seule suffit. Mais pour savoir à quel niveau est fixé l'équilibre, il est indispensable d'établir le bilan sous deux régimes différents, inégalement riches en chlorure de sodium. En effet, un individu soumis à une alimentation très salée peut bien éliminer exactement la même quantité de sel que la quantité ingérée, mais ce phénomène peut ne se produire qu'après une surcharge préalable. Si cette surcharge reste pendant l'étude du bilan permanente et constante, elle demeurera masquée.

M. Widal a montré que, pour la dépister, il suffit de changer brusquement le régime. Il se passe alors le fait suivant : l'établissement de l'équilibre à un niveau bas, et qui, de l'accord unanime des auteurs, semble se rapprocher le plus du niveau physiologique, ne se fait pas immédiatement : pendant un certain temps, l'organisme élimine plus de chlorure qu'il n'en ingère; et cet excès éliminé renseigne sur la surcharge antérieure.

Inversement, on peut contrôler les résultats de cette expérience en faisant passer le sujet du régime hypochloruré à un régime riche en chlorure de sodium : dans ce cas, l'organisme, pendant un certain temps, élimine moins de chlorure qu'il n'en ingère; ce qui est alors un procédé direct de mesure de la surcharge. Ces deux méthodes renseignent absolument sur le niveau de l'équilibre chloruré.

II. — L'ÉQUILIBRE CHLORURÉ ET SES VARIATIONS

1° Méthode de la décharge chlorurée.

a) *Décharge chlorurée de l'homme normal.* — M. Widal, par trois observations, avait fixé la surcharge de l'organisme en

chlorures à 15 grammes environ et le temps nécessaire pour la mise en équilibre à trois jours environ. Par notre observation personnelle qui en cela concorde avec celle qu'a publiée simultanément M. Mayer, nous avons constaté que la quantité de sel éliminé en excès correspond à celle qu'avait fixée M. Widal.

Vitesse de la mise en équilibre. — Quant au temps nécessaire à réaliser l'équilibre il peut être notablement augmenté; il atteignait dix-huit jours dans notre cas, douze jours dans celui de Mayer. Quels pouvaient être les facteurs de la vitesse de la mise en équilibre chlorurée ? A cet égard nous avons étudié surtout la question du remplacement des sels. MM. Lesné et Richet avaient, à propos de l'activation des effets de la bromuration par la déchloruration, fait l'hypothèse que la suppression d'un sel pouvait aider à la fixation d'un autre sel. Cette hypothèse ne reposait encore jusqu'ici sur aucun dosage urinaire et n'avait pas été envisagée dans la question des régimes pauvres en sel. Par le protocole d'expériences ci-dessous on verra qu'un équilibre chloruré à peine constitué au bout de dix-huit jours, est brusquement perturbé par l'absorption quotidienne de 3 grammes de SO^3 sous forme de sulfate de soude, au point que l'excrétion chlorurée tombe brusquement de 2 gr. 20 à 1 gr. 35.

Une observation contemporaine de M. Mayer montre un fait analogue.

On voit donc que, pour l'homme normal, l'équilibre chloruré est un fait très complexe où l'ingestion des divers sels influe nettement sur leurs excrétions respectives.

JOURS	RÉGIME	SO³ ÉLIMINÉ		CHLORURES ÉLIMINÉS		POIDS
		total	inorganique	par jour	moyenne par jour	
4	Régime hypochloruré (?)	»	»	?	?	72k
5	Régime achloruré :	»	»	4g90	»	71,5
6	4 œufs, 2 côtelettes,	»	»	4,15	»	»
7	300 à 400 gr. de châ-	»	»	3,35	»	72
8	taignes, 400 gr. de pain	»	»	3,20		
9	déchloruré. Eau ordi-	»	»	2,25		
10	naire *ad libitum*.	»	»	2,75		
11	*NaCl ingéré total*	»	»	2,25		72
12	1 gr. 75 environ.	»	»	2,25		
13	*Régime constant pen-*	»	»	1,70	24g75 : 11 = 2g25	
14	*dant toute l'observation.*	»	»	1,80		
15		»	»	1,95		
16		»	»	2,45		
17		»	»	2,40		
18	+ 10 gr. de sulfate de soude ordinaire soit SO³ 3 gr.	»	»	1,95		
19	Id.	»	»	1,23		
20	Id.	»	»	0,90		
21	Id.	»	»	1,44		
22	Id.	»	»	1,54		
23	Id.	»	»	1,75	12g46 : 9 = 1g35	72
24	Id.	4g49	2g60	1,65		
25	Id.	4,74	3,55	1,40		
26	Id.	4,55	3,40	1,25		
27	Plus de sulfate de soude.	5,22	3,77	1,30		
28	Id.	2,49	2,03	1,50		
29	Id.	2,89	2,04	1,80		
30	Id.	2,98	2,10	2,67		
31	Id.	»	»	3,55		
32	Id.	2,75	»	1,85	17g80 : 8 = 2g20	
33	Id.	1,90	»	2,24		
34	Id.	2,39	»	1,85		
35	+ 10 gr. de sulfate de soude.	2,40	»	2,35		70,500
36	Id.	3,45	»	0,90		
37	Id.	4,70	»	1,00	2g94 : 3 = 0g98	71
38	Plus de sulfate de soude.	4,35	»	1,04		
39	Id.	»	»	1,20		
40	Id.	»	»	1,70		
41	Id.	»	»	1,70		
42	Id.	»	»	»		70,500
43	Id.	»	»	2,10		
44	Id.	»	»	»	10g90 : 7 = 1g55	
45	Id.	»	»	1,55		70,100
46	Id.	»	»	1,20		
47	Azotate de potasse commercial, 3 gr.	»	»	1,45		
48	Id.	»	»	1,50		
49	Id.	»	»	»		70,100
50	Id.	»	»	1,45	4g95 : 3 = 1g65	

b) *Décharge chlorurée dans les cas de rétention chlorurée avec œdèmes; sa vitesse.* — M. Widal a établi la généralité du fait suivant : à savoir qu'un individu atteint de néphrite subaiguë qui élimine, par exemple, à peine 8 grammes de NaCl par jour lorsqu'il en ingère 10, pourra brusquement en éliminer, du jour au lendemain et pendant plusieurs jours de suite, 15, 20 et même plus s'il en ingère à peine 4 ou 5 grammes. Le régime hypochloruré amène donc une décharge chlorurée. Dans les rétentions avec œdèmes cette décharge a pour caractères presque constants d'être d'emblée massive et rapide, sa durée est parfois à peine d'une semaine, même pour une décharge considérable de 80 à 100 grammes.

c) *Elimination chlorurée dans les cas de rétention sans œdèmes.* — Nous avons montré qu'il existe des cas d'hyperchloruration sans œdème où la surcharge de l'organisme en chlorure et la vitesse de mise en équilibre sont tout à fait différentes. Le taux de la décharge quotidienne est minime. Avec une alimentation de 1 gramme 75 centigr. il n'est souvent que de 4 à 5 grammes par jour ; et tandis que la surcharge chlorurée des malades avec œdèmes peut atteindre un taux considérable, 150 grammes et plus, la valeur de la rétention sans œdèmes est toujours modérée et ne dépasse que rarement 50 grammes. C'est donc au point de vue absolu une petite rétention et il est intéressant de signaler ce fait pour le mettre ultérieurement en opposition avec les conséquences de cette rétention qui, comme nous le verrons, sont cependant nombreuses et importantes.

Par contre, la *durée de la mise en équilibre* est extrêmement prolongée et, en tenant compte des cas intermédiaires, où il y avait un léger œdème, nous avons montré que la décharge chlorurée était d'autant plus lente que la rétention avait été plus sèche.

Tous ces phénomènes ont été confirmés par M. Widal (1), par Fiessinger et Bergouignan (2), Rénon (3), et par M. Blumenthal (4), de Berlin.

---

(1) Congrès de Liège de 1905.

(2) *Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris*, 27 avril 1906. Rétention chlorurée dans les néphrites interstitielles avec œdèmes ou sans œdèmes.

(3) *Soc. Médic. des Hôpit. de Paris*, 4 mai 1906. Hypertension par rétention chlorurée et cachexie cardio-rénale.

(4) Congrès de Wiesbaden, 15-18 avril 1907.

2° Méthode de la surcharge chlorurée.

L'étude de la surcharge chlorurée dans les 3 cas que nous venons d'étudier présente naturellement les phénomènes inverses à ceux que nous venons d'exposer à propos de la déchloruration.

a) *Homme normal.* — Pour l'homme normal rien à signaler; il récupère par le régime ordinaire exactement ce qu'il a perdu par le régime déchloruré et dans le même laps de temps.

b) *Individu faisant des rétentions avec œdèmes.* — Un pareil sujet, déchloruré et soumis à nouveau à un régime chloruré, retient à nouveau des chlorures et refait des œdèmes, proportionnels aux chlorures retenus : il est souvent œdémisable à volonté, aussi une ingestion excessive de chlorure pourra compromettre sa vie, par augmentation progressive de ces œdèmes.

c) *Individu faisant des rétentions sans œdèmes.* — Un pareil sujet rechloruré n'accumule que lentement une faible partie des chlorures ingérés, et bientôt limite sa surcharge chlorurée; il est alors dans un nouvel équilibre chloruré, équilibre anormal, mais permanent, et que ne modifie plus une absorption ultérieure et même considérable de chlorures; à cette période, il élimine exactement la quantité de sel ingérée : c'est donc un état d'équilibre mais à un niveau plus élevé que le niveau normal. Cette teneur anormale de l'organisme en chlorure a des retentissements que nous étudierons plus loin.

On voit que, d'une façon générale, la méthode de la surchage qui permet de contrôler exactement les résultats de la méthode de décharge, donne des renseignements analogues.

III. — PHÉNOMÈNES CONCOMITANTS DES VARIATIONS DE L'ÉQUILIBRE CHLORURÉ

1° Modification du poids du corps.

a) *Modification par hydratation.*

a) *Homme normal.* — M. Widal a montré que, par le régime déchloruré, le poids du corps d'un homme adulte diminue de 1 kilo à 1 kilo 1/2.

b) *Rétentions chlorurées avec œdème.* — Le même auteur a

montré que la décharge chlorurée s'accompagne, en peu de jours, d'une chute de poids considérable : 8, 10 et même 15 kilos selon les cas. Cette perte de poids révèle le degré de l'hydratation de l'organisme au cours de la rétention chlorurée.

Il résulterait donc de ces faits que les variations de l'équilibre chloruré s'accompagnent toujours de variations de poids du corps. Cette concomitance n'est pas constante :

c) *Rétention chlorurée sans œdème.* — Nous avons montré que la mise au régime déchloruré amène, dans ce dernier type, une décharge chlorurée notable (50 à 60 grammes en moyenne) mais très lente. Or, cette décharge chlorurée ne s'accompagne pas d'une diminution du poids. Cette absence de diminution de poids, malgré la décharge chlorurée, est très importante, car elle est le seul indice qui nous permette d'affirmer qu'il peut y avoir accumulation de sel dans l'organisme sans accumulation d'eau.

Voici, parmi beaucoup d'autres, 2 observations, de provenances diverses, établissant cette surcharge chlorurée sans variation de poids :

1° Observation personnelle, d'après notre troisième observation de notre thèse (Paris 1905).

	NaCl		
Jours.	Ingéré.	Excrété.	Poids du sujet.
1	4,50	10,22	
2	»	8,75	60
3	»	9,08	
4	2,65	12,2	60,2
5	»	6	
6	»	7,8	60,5
7	»	6,7	
8	»	4,6	60,6
9	»	5,4	
10	»	5,0	60,4
11	»	3,35	
12	»	4,4	60,2
13	»	3	
14	»	2,8	
15	»	5,8	
16	»	3,8	60,8

Sujet parti de l'hôpital avant la fin du traitement.

2° Exemple tiré de la communication de MM. Fiessinger et Bergouignan à la Société médicale des hôpitaux, 27 avril 1906.

	NaCl Ingéré.	NaCl Eliminé.	Poids du sujet.
Moyenne du 1er au 4e jour	1 gr. 75	2,66	51,500
— 4e — 8e —	»	3,22	51,750
— 8e — 12e —	»	4,08	52,400
— 12e — 16e —	»	3,48	53
— 16e — 20e —	»	5,90	53,250
— 20e — 24e —	»	4,75	53,650
— 24e — 28e —	»	3,25	53,900
— 28e — 32e —	»	2,14	54
— 32e — 36e —	»	2,50	54,500
— 36e — 40e —	»	2,09	55
— 40e — 44e —	»	3,09	55,100
— 44e — 48e —	»	3,30	55
— 48e — 52e —	»	2,32	55
— 52e — 56e —	»	2,04	55
— 56e — 60e —	»	1,64	55
— 60e — 64e —	»	1,78	54,700

b) *Modification par dénutrition.*

Nous avons montré que le poids du corps, dans ces derniers cas, loin de présenter un abaissement parallèle à la décharge chlorurée présentait, au contraire, une ***augmentation progressive*** régulière et très nette.

Si l'organisme augmente de poids d'une façon constante et dans des proportions souvent considérables, 6 kilos et plus, en deux ou trois mois sous l'influence de la déchloruration, nous pensons que cette augmentation de poids est due à la récupération de l'organisme en tissus fixes. ***A priori***, l'augmentation de poids ne peut pas être de l'œdème. Cette augmentation de poids se réalise lorsque l'individu perd du sel : or, si d'un côté nous avons montré, il est vrai, que la rétention chlorurée peut se faire sans hydratation, il n'en reste pas moins acquis qu'inversement il ne saurait y avoir d'œdèmes sans rétention chlorurée.

Donc ***a priori*** une élimination excessive de chlorures ne saurait aller de pair avec une rétention d'eau.

Deux faits positifs plaident, au contraire, en faveur d'une néo-

formation de tissus fixes. Le premier est que l'appétit du malade, comme nous l'avons montré, augmente dans des proportions inusitées sitôt la mise au régime déchloruré instituée. Tel sujet qui, à un régime ordinaire mangeait depuis longtemps sensiblement moins qu'un sujet normal, éprouve immédiatement après la suppression du sel le besoin invincible d'augmenter énormément la masse de ses aliments, ce qui se traduit pratiquement par la nécessité de faire des repas supplémentaires entre les principaux repas. Ces sujets sont, à cet égard, comparables à des malades amaigris par une lente maladie et qui entrent en convalescence. D'autre part, ultérieurement à nos publications, l'examen quotidien de l'azote éliminé fait dans un cas, par MM. Bergouignan et Fiessinger (*loco citato*), a montré qu'au début de la déchloruration il y avait une rétention azotée très nette.

Par l'augmentation considérable de l'appétit et par l'augmentation de poids des sujets soumis au régime hypochloruré nous pensons donc avoir démontré que *la surcharge chlorurée de l'organisme détermine une dénutrition très marquée*. Ce fait a été confirmé par M. Rénon (*loco citato*) et M. Bergouignan et Fiessinger (*loco citato*). Cette dénutrition étant très importante, puisque, nous le répétons, elle peut abaisser de 6 à 7 kilogrammes le poids de l'organisme au-dessous de son poids normal, nous avions à rechercher par quel mécanisme la rupture de l'équilibre chloruré de l'organisme agissait sur la nutrition générale : était-ce par une action sur les glandes digestives, était-ce par une action directe sur les muscles et les tissus en général ?

2° Modifications des sécrétions digestives.

Estomac. — Les travaux de Biernatzki (1) résument tout ce que nous connaissions sur ce point au moment où nous avons entrepris notre étude : ils ne nous donnaient pas des renseignements concernant directement notre sujet, ils n'avaient porté que sur les cas de rétention chlorurée avec œdème et non pas sur ceux de rétention chlorurée sans œdème.

(1) *Vratch*, 1890, nos 16, 17, 18.

Poids du sujet en kilogr.

70 69 68 67 66 65 64 63 62 61 60

Jours...... 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Rég. ordin. Rég. hypochloruré.

Schéma des variations de poids de sujets passant d'un régime ordinaire à un régime hypochloruré.

Cas d'un sujet normal ----------
Cas d'une rétention chlorurée avec œdème ————
Cas d'une rétention chlorurée sans œdème .—.—.—.

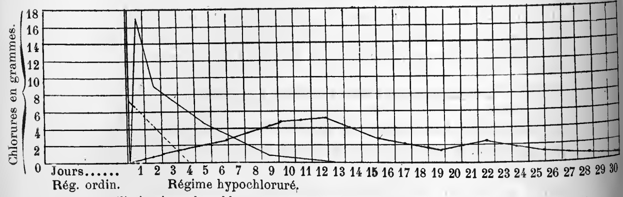


Schéma des éliminations des chlorures excrétés en excès par rapport aux chlorures ingérés.

Cas d'un sujet normal ----------
Cas d'une rétention chlorurée avec œdème ————
Cas d'une rétention chlorurée sans œdème .—.—.—.

En étudiant comment la sécrétion gastrique se comporte en cas de surcharge chlorurée sans œdème nous avons vu avec M. Enriquez qu'il y a 2 cas à distinguer :

1° Si la rétention est de date récente elle s'accompagne d'une hypersécrétion gastrique et la généralité de ce phénomène nous a paru telle qu'elle nous a fait émettre l'opinion que l'hypersécrétion était le résultat d'une rétention chlorurée ;

2° Lorsque la rétention est de date plus ancienne (malades âgés de plus de 50 ans), souvent l'hypersécrétion fléchit un peu.

L'hypersécrétion gastrique est donc en somme la manifestation gastrique primitive et essentielle de la surcharge chlorurée. Tel est le premier fait que nos travaux ont mis en lumière.

S'il en est bien ainsi, la déchloruration doit amener une diminution de la sécrétion. On l'avait pensé, parce que dans l'hyperchlorhydrie les malades voyaient leurs douleurs diminuer du fait du régime déchloruré. Mais comme données objectives de cette conception, nous n'avions que les observations de Vincent, sans analyses quantitatives, uniquement avec des analyses qualitatives de signification d'ailleurs très incertaine. Le problème était donc, on peut le dire, entièrement à étudier.

En dosant qualitativement et quantitativement le suc gastrique d'individus hypersécréteurs, soumis pendant plusieurs semaines à un régime ne contenant que 2 à 3 grammes de NaCl, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes. Par le régime hypochloruré, la chlorhydrie relative de la sécrétion ne varie pas ou diminue très peu. Le facteur qui seul diminue progressivement, est la quantité du suc. Fait en accord avec ce qu'avaient signalé MM. Dastre et Frouin chez les chiens déchlorurés. Comme exemple, nous citerons le cas d'une femme qui avait au régime ordinaire une chlorhydrie de 3,6 ‰ (chiffre très élevé pour l'homme dont la moyenne est de 2 ‰), et qui après 5 semaines de régime, présentait encore une chlorhydrie de 3 %. Par contre, la quantité de suc qui était au début de 250 c.c. était tombée après le régime à 90 c.c. Nous avons publié plusieurs exemples analogues.

Il existe donc un balancement fonctionnel entre la sécrétion

chlorhydrique de l'estomac et la sécrétion chlorurée du rein. L'hyperchlorhydrie, cette affection si fréquente du jeune âge et de l'adulte et considérée jusqu'à ces derniers temps comme une névrose gastrique (1), est donc d'après nos recherches surtout un hyperfonctionnement compensateur de l'estomac, lorsque le rein est lésé ne fût-ce que d'une façon minime.

De cette étude de la sécrétion gastrique, nous ne pouvons donc tirer aucune conclusion permettant d'expliquer pourquoi les sujets en surcharge chlorurée maigrissent puisque leur sécrétion gastrique loin d'être abolie est même exagérée.

Est-ce la sécrétion pancréatique qui est altérée par l'hyperchloruration? Des recherches sur ce point n'ont pu être encore entreprises. Nous ne possédions pas de procédé permettant d'évaluer la sécrétion pancréatique chez l'homme et nous avons dû tout d'abord créer une technique pour évaluer le suc pancréatique.

Nous donnerons ultérieurement les principes généraux de cette technique et ses applications sur l'homme normal.

De l'augmentation considérable de poids et de l'augmentation très notable de l'appétit chez les sujets en état de rétention chlorurée sèche que l'on déchlorure, se dégage donc ce fait de physiologie pathologique nouveau, que : 1° la nutrition de l'organisme est déprimée par la surchloruration et que cette dépression nutritive dure aussi longtemps que dure la surchloruration et 2° que dans la période maniable du syndrome, la modification de la nutrition est réversible.

Mais la cause seconde de cette modification de la nutrition reste obscure. Nous savons que la cause première est la surcharge chlorurée : mais agit-elle par l'intermédiaire d'une hyperactivité digestive ou par une action directe sur les tissus

---

(1) L'opinion des auteurs sur l'étiologie de l'hyperchlorhydrie a été tour à tour : la ptose gastrique, l'abus des mets épicés, l'effet des chagrins, et surtout la névropathie qui a rallié de tout temps et actuellement encore le plus de suffrages. Mathieu, *in Traité de médecine*, III, 1894, p. 281, dit que les relations de la névropathie et de l'hypersécrétion sont indiscutables. Boas die Magenkrankheiten, 1901. « L'hypersécrétion est une névrose sécrétoire », etc., etc., p. 294-303.

de l'organisme, c'est là un problème délicat dont la solution nous échappe encore.

3° Modifications de la diurèse.

L'homme sain ingérant 15 grammes de NaCl par jour et buvant normalement à sa soif, a une diurèse moyenne d'environ 1 litre 500. L'individu en état de rétention chlorurée sèche, dans des conditions identiques (comparaison facile à faire sur des sujets soumis dans une même salle au régime commun), boit invinciblement plus que l'homme normal et urine constamment 2 litres et plus. L'individu en état de rétention chlorurée est incapable de pisser des urines concentrées. Ce fait est à rapprocher des expériences de Bradford (1) qui, après ablation d'un rein et demi chez des chiens, constata que ces animaux devenaient cachectiques et incapables de pisser des urines concentrées. Comment se produit cette polyurie ? En ce qui concerne l'homme, nous avons montré que la polyurie était commandée par l'ingestion de sels. Si l'individu en rétention chlorurée ne peut plus pisser des urines concentrées lorsqu'il ingère une alimentation ordinaire, il peut à nouveau pisser des urines concentrées si on le soumet à un régime pauvre en sel : il urine alors en moyenne 1,000 grammes (Voir notre thèse de Doctorat, texte page 34, observat. p. 54, 57, 58).

4° Modifications de la respiration.

Souvent l'individu en rétention chlorurée est atteint de dyspnée, il a une sensation d'angoisse, il croit respirer insuffisamment. On avait déjà observé que cette dyspnée rétrocède d'une façon surprenante par le régime lacté (Huchard). Nous avons montré que par la simple suppression du sel alimentaire cette dyspnée disparaît également vite.

5° Modification du rythme cardiaque.

Il est difficile de déceler une modification du rythme cardiaque par le régime déchloruré. Mais il est un cas spécial

(1) *Proc. of Roy. Soc. London*, 1892, vol., li.

de modification du rythme cardiaque qui peut être remarquablement influencé par le régime sans sel, c'est le cas du pouls lent permanent. Huchard avait signalé le retour du pouls à la normale sous l'influence du régime lacté. Brouardel et Villaret (*Arch. de méd. expériment.*, mars 1906) avaient signalé une modification identique dans un cas de déchloruration. L'exemple que nous avons publié avec M. Enriquez, d'un pouls ramené de 32 à 72 par le régime déchloruré (*Semaine Médicale*, 23 janvier 1907) n'est qu'un nouvel exemple de ce phénomène encore peu connu. Jusqu'ici l'interprétation en avait été passée sous silence. En raison des faits nouvellement acquis par Hering et Mackenzie sur le rôle primordial des lésions du faisceau de His dans le mécanisme du pouls lent, nous avons cru pouvoir admettre que le régime déchloruré, en ramenant l'équilibre salin des tissus de l'organisme à leur taux normal, permettait la réparation de la lésion musculaire du cœur et que ce phénomène nous offrait, à part les faits expérimentaux, le seul exemple actuellement connu des effets de l'hyperchloruration sur le fonctionnement musculaire en dehors de toute intervention nerveuse.

6° Modification de la pression artérielle.

La physiologie qui nous offre tant d'exemples de mécanismes particuliers de la régulation de la pression artérielle, ne nous offre aucun exemple d'un dérèglement permanent de la tension artérielle et surtout aucun exemple d'augmentation permanente de la tension. La pathologie nous en offre, au contraire, des exemples nombreux et on peut le dire uniquement chez les malades susceptibles de faire des rétentions chlorurées. Chez ces malades la tension est souvent de 25 et 30 et Hg, alors que chez l'individu normal elle est de 15. Nous avions donc à rechercher si l'élévation de la pression sanguine était un phénomène simplement connexe de la rétention ou lié à cette rétention.

Des observations nombreuses nous ont montré que deux cas sont à considérer.

En déchlorurant de très nombreux sujets nous avons constaté que la tension revenait à la normale, lorsque le sujet était jeune, vingt-deux à trente ans, et qu'elle restait immuable si le sujet était âgé de plus de quarante ans.

Jusqu'à nos recherches, les modifications permanentes de la tension artérielle avaient été mises au compte d'intoxication permanente de l'organisme, de phénomènes nerveux, d'imperméabilité indéterminée du rein. Nous avons, par nos recherches, ramené cette question sur le terrain expérimental, et montré qu'actuellement les chlorures sont les seuls facteurs susceptibles d'influencer d'une façon permanente la tension artérielle. Il y a là un fait dont la physiologie ne nous donnait aucune présomption et d'une importance générale en thérapeutique en raison des dangers de l'exagération de la tension artérielle.

Nos recherches sur le rôle des chlorures dans l'hypertension artérielle ont été confirmées par M. Fink (Hypertension artério-capillaire et rétention chlorurée), Congrès de Liège, 1905, t. II, p. 54, MM. Bergouignan et Fiessinger, Soc. Méd. des Hôp., 27 avril 1906, M. Rénon (L'hypertension par rétention chlorurée et cachexie cardio-rénale) Soc. Méd. des Hôp., 4 mai 1906. D'autre part, l'usage de traiter l'hypertension artérielle par une déchloruration rigoureuse à l'exclusion de toute autre thérapeutique tend à se généraliser de plus en plus actuellement.

IV. — MÉCANISME DE LA RÉTENTION CHLORURÉE SANS HYDRATATION

Comment peut se réaliser la surcharge chlorurée indépendante de toute hydratation ? Nous savons qu'il est impossible, expérimentalement, de produire une surcharge chlorurée durable de l'organisme. Quand on injecte des solutions salines concentrées dans le torrent circulatoire, elles pénètrent bien rapidement en partie dans les tissus, mais, au bout de quelques heures, les sels s'éliminent complètement par les urines. Chez l'animal normal, l'excrétion du sel est, dans une très large mesure, exactement égale à l'ingestion du sel.

Pour avoir une idée de la cause de la perturbation du mécanisme régulateur des chlorures à l'état pathologique, nous avons

pensé à la rapprocher de l'effet de certains lymphagogues sur la répartition du sel dans l'organisme.

On sait que lorsqu'on injecte une quantité relativement faible (par exemple 50 c.c.) d'une solution de sel très concentrée, à 20 0/0, à un chien de taille moyenne, on constate immédiatement que le sang se dilue, et que par conséquent l'eau des tissus est attirée par le sang ; il se produit donc tout d'abord une déshydratation des tissus et la fixation du chlorure de sodium sur les tissus est faible.

Si, d'autre part, on examine les conséquences d'une expérience tout à fait analogue, mais faite avec des lymphagogues d'une autre catégorie (Heidenhain), comme les peptones (1) ou comme certaines toxines (2), on constate un effet tout à fait inverse : à savoir une concentration du sang, ce qui implique par conséquent une hydratation des tissus. La pénétration des lymphagogues de cette catégorie dans le torrent circulatoire est donc susceptible de déterminer un mouvement aqueux du sang vers les tissus, absolument indépendant de toute cause osmotique, les peptones étant, en effet, des substances colloïdes.

Quelle est l'intensité de ce dernier phénomène?

Pour le savoir nous avons injecté simultanément des doses variées de peptones et de chlorure de sodium dans le torrent circulatoire, et nous avons alors constaté que, dans tous ces cas, l'effet était toujours une cencentration du sang. Donc après avoir injecté du chlorure de sodium en solution concentrée dans le sang, on peut le faire ensuite passer dans les tissus en injectant des peptones et réaliser ainsi la fixation expérimentale d'une grande quantité de NaCl dans les tissus, c'est-à-dire une véritable surcharge chlorurée.

Exemple :

Lapin de 2 kil. 100. Injection de l'extrait de 20 têtes de sangsues :

Globules rouges avant l'injection.	4.340.000
— — une heure après.	7.130.000

(1) Gley et Camus. *Soc. de Biol.*, 1896, p. 787.

(2) Charrin, Athanasiu et Carvalho. *Ibid.*, p. 860.

Chien de 11 kilogrammes :

Résidu sec avant l'injection. 178 0/00

— 10 minutes après 4 gr. 8 de peptone. 201 —

INJECTION DE NaCl SEUL
Dilution du sang.

—

Chiens de 13 kilogrammes.

Résidu sec du sang, avant toute injection. 234 0/00

Injection de 55 cent. cubes de NaCl à 30 p. 100.

Résidu sec après 35 minunutes. 215 —

— 1 h. 25 m. 228 —

Chiens de 15 kilogrammes.
Ligature des uretères.

Résidu sec du sang avant toute injection. 252 0/00

Injection de 50 cent. cubes de NaCl à 30 p. 100.

Résidu sec du sang après 20 m. 198 —

— 1 h. . 207 —

INJECTION DE NaCl + PEPTONE
Concentration du sang.

—

Chiens de 12 kilogrammes.

Résidu sec du sang, avant toute injection. 181 0/00

Injection de 55 cent. cubes de NaCl à 30 p. 100 + 6 gr. 50 de peptone.

Résidu sec après 35 minutes. . 204 —

— 1 h. 25 m. 206 —

Chiens de 18 kilogrammes.
Ligature des uretères.

Résidu sec du sang, avant toute injection. 193 0/00

Injection de 50 cent. cubes de NaCl à 30 p. 100 + 7 gr. de peptone.

Résidu sec du sang après 20 m. 216 —

— 1 h.. 203 —

De ces expériences il résulte donc que des lymphagogues de la catégorie des peptones sont susceptibles de déterminer vers les tissus des apports d'eau très chargés en sels : fait qui serait absolument en antagonisme avec les phénomènes osmotiques si ceux-ci intervenaient seuls, et par conséquent l'intervention de certains lymphagogues nous semble un mécanisme possible des mouvements salins dans l'organisme malade.

V. — CONCLUSIONS

En résumé, les phénomènes consécutifs aux variations de l'équilibre chloruré que la physiologie normale ne nous permet pas d'étudier, s'observent au contraire dans le syndrome que nous avons analysé dans des conditions particulièrement favorables. Dans ce syndrome, la surcharge de sel est minime, il est vrai,

mais elle peut persister longtemps tout en restant compatible, sinon avec l'existence normale, du moins avec une survie très prolongée. Les effets de la surcharge chlorurée semblent quotidiennement de faible valeur, mais ils s'accumulent à la longue; et finalement, ils mènent à ces perturbations organiques considérables : un amaigrissement de 6 à 7 kilos; une hypersécrétion gastrique presque triplée; une sécrétion urinaire surabondante et diluée; une tension artérielle presque doublée.

A voir l'allure de ces phénomènes, il semble qu'aucune fonction de l'organisme ne doive échapper à l'action perturbatrice de la surcharge chlorurée. L'importance de ces troubles montre de quelle conséquence est pour l'organisme le taux de sa teneur en chlorure de sodium, et à quelles fins il s'efforce dans les conditions normales d'en maintenir la fixité.

V. — CAPSULES SURRÉNALES ET AUGMENTATION DE LA TENSION ARTÉRIELLE

M. Vaquez ayant attiré l'attention sur l'origine surrénale possible de l'hypertension, nous avons étudié, avec M. Aubertin, les rapports qui existent entre les lésions surrénales et l'élévation de la pression artérielle des néphrites ou, plus exactement, les lésions des surrénales dans les néphrites qui se sont accompagnées d'hypertension. Nos recherches portent sur 27 cas avec autopsie comprenant d'une part des néphrites interstitielles avec élévation de la pression, et d'autre part des néphrites et des affections diverses sans élévation de pression. Nous avons étudié dans ces cas, non seulement la tension artérielle mesurée au sphygmomanomètre, et les lésions macroscopiques et histologiques des reins et des surrénales, mais aussi l'hypertrophie et la sclérose cardiaque, l'athérome des gros vaisseaux, et l'artérite intraviscérale histologique, toutes lésions concomitantes fort importantes à considérer.

Lésions histologiques des surrénales au cours des maladies où la tension artérielle est élevée.

Dans les néphrites interstitielles avec élévation de pression habituelle, nous avons trouvé presque constamment (7 fois sur 8) une lésion toujours semblable des capsules surrénales. La disposition caractéristique de la zone fasciculée a complètement disparu ; les cellules sont irrégulièrement groupées, les tubes sont enroulés et pelotonnés ; les cellules sont augmentées de volume, les noyaux toujours conservés, très souvent hypertrophiés avec un réseau chromatique très visible ; le protoplasma est rempli de granulations transparentes (aspect *spongiocytaire*) et ces granulations sont constituées par de la *graisse labile*, c'est-à-dire par une substance qui, après s'être colorée en noir par l'acide osmique, se dissout complètement ensuite par le passage au xylol et a ainsi les caractères histologiques de la lécithine qui caractérise les cellules

de la couche spongieuse de la surrénale du cobaye. Cette lésion peut être généralisée à toute la substance corticale, mais généralement en quelques points, la structure de la zone fasciculée persiste et les cellules n'y sont pas hypertrophiées ni surchargées de graisse labile ; pourtant, en général, la lésion existe à l'état d'ébauche dans toute la glande, car elle prend naissance en plusieurs points à la fois : il y a comme une éclosion de plusieurs adénomes microscopiques qui commencent à végéter.

Il s'agit, en effet, d'adénomes histologiques ou plus exactement d'*hyperplasie adénomateuse diffuse* de la couche corticale ; aussi bien cette hyperplasie produit-elle toujours une augmentation notable du volume des glandes (la moyenne des poids des deux capsules réunies dans nos cas de néphrites interstitielles est de 14 gr. alors qu'elle est de 10 gr. seulement pour les témoins). Bien plus, il peut y avoir un véritable adénome surrénal volumineux, — et nous avons trouvé 3 fois cette lésion sur nos 8 cas de néphrite atrophique : d'ailleurs dans ces cas, le reste de la glande et l'autre glande même présentaient le même aspect histologique que l'adénome : ce dernier n'est que le plus haut degré du processus hyperplasique.

Au cours des maladies dans lesquelles la pression artérielle n'est pas élevée, l'hyperplasie adénomateuse est très rare.

Rapport de l'hyperplasie adénomateuse surrénale avec l'hypertension artérielle.

Cette question implique deux problèmes superposés : 1° quelle est la cause de cette hyperplasie ; 2° dans quel rapport est-elle avec l'hypertension ?

Selon notre opinion : 1° l'hyperplasie adénomateuse serait secondaire à des lésions rénales. Nous l'avons constatée surtout au cours de certaines lésions rénales d'une part, et d'autre part on l'a constatée dans des cas où la lésion rénale était évidemment antérieure à la lésion surrénale : par exemple, affection congénitale des reins, néphrites expérimentales (Darré).

2° Pour M. Vaquez, l'hyperplasie surrénale est la cause de l'augmentation permanente de la pression artérielle des sujets qui

la présentent. Nous n'avons pas pris parti sur ce point, qui est très délicat. En effet, c'est certainement la couche médullaire qui contient le plus d'adrénaline. Or l'hyperplasie que nous avons décrite intéresse uniquement la couche corticale. Mais il se peut, comme l'a indiqué M. Abelous, que l'adrénaline soit préparée dans la couche corticale et accumulée dans la couche médullaire.

Aurait-on d'ailleurs démontré que l'hyperplasie constatée par nous soit la cause d'un trouble de sécrétion de l'adrénaline, qu'il resterait encore à établir son rôle dans l'établissement de l'élévation *permanente* de la pression.

Confirmations

Les faits que nous venons de rapporter ont été ultérieurement confirmés tant dans leur existence même que dans l'interprétation que nous en donnions par nombre de travaux (Vaquez et Aubertin, Lemaire, Parkes Weber, Froin et Rivet, Menetrier et Bloch). Ces derniers auteurs, en particulier, ont apporté un important argument en faveur de l'antériorité de la lésion rénale (hypertension et hyperplasie surrénale dans le rein polykystique). Enfin M. Darré, dans une thèse récente, a montré que les lésions rénales expérimentales retentissent constamment sur les surrénales pour y produire de l'hyperplasie corticale.

VI. — ÉTUDE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE CHEZ L'HOMME PAR LA RECHERCHE DE L'AMYLASE FÉCALE

Difficultés inhérentes au dosage du suc pancréatique chez l'homme.

En dehors de l'obtention directe du suc pancréatique par des fistules du canal de Wirsung, nous ne possédons aucun procédé pour évaluer la sécrétion pancréatique. Les méthodes d'estimation du suc pancréatique proposées pour son étude chez l'homme ne peuvent nous renseigner que sur sa persistance ou sa suppression, mais nullement sur ses modifications qualitatives ou quantitatives (1). Les moyens qui ont été proposés reposent, en effet, sur l'évaluation du résidu fécal de substances qui, normalement, devraient être digérées entièrement et uniquement par le suc pancréatique, comme les graisses. Mais, l'évaluation du résidu graisseux fécal, comme on l'a fait remarquer, n'est pas seulement en rapport avec les variations de la sécrétion pancréatique : la bile intervient d'une façon importante dans la digestion des graisses et, de plus, l'absorption des graisses qui règle le résidu fécal est elle-même d'un phénomène extrapancréatique qui est l'absorption intestinale.

Tous ces faits sont tellement bien reconnus que l'on n'a d'ailleurs jamais proposé l'épreuve des graisses comme destinée à mesurer l'activité pancréatique, mais seulement à en vérifier ou l'existence ou la suppression.

Technique nouvelle ; principe.

Nous nous sommes proposé, avec MM. Stodel et Binet, (Soc. de biol., 16 février 1907), d'établir une technique qui reposât essentiellement sur la mesure directe des ferments pancréatiques rejetés avec les matières fécales. Entre les trois ferments que sécrète le pancréas, nous avons choisi pour l'objet de notre étude l'amylase. Nous avons éliminé la lipase, ferment d'évaluation

(1) Strassburger. Die Feces des Menschen, 1905.

extrêmement difficile et variable d'activité suivant la présence ou l'absence de bile, et la trypsine ferment également difficile et long à doser. L'amylase se prête le mieux aux dosages ; il s'en fallait de beaucoup cependant que la technique de son dosage fût précise au moment où nous avons entrepris nos travaux. Ce dosage ne peut pas être fait sans précaution.

On sait que la loi d'action des ferments montre que la vitesse d'action des ferments est une courbe logarithmique et que l'on n'a chance d'opérer sur une partie sensiblement rectiligne que si l'on n'envisage que le début des réactions. Avec M. Henri, nous avons montré que par début d'action nous devions entendre, pour l'amylase, une digestion n'ayant pas dépassé le dixième de l'amidon en suspension.

Avec des digestions poussées au delà de la transformation d'un dixième de l'amidon, la digestion de l'amidon subit un ralentissement tel que l'évaluation du pouvoir amylolitique devient absolument illusoire.

On ne peut donc pas établir l'activité amylolitique par des digestions d'amidon où l'élément concentration de l'amidon et concentration du ferment soient arbitraires comme l'ont fait tous les auteurs. Mais on doit toujours opérer dans des conditions strictement telles que si la durée de la digestion est arbitraire, la quantité de ferment n'amène qu'une digestion de moins d'un dixième d'amidon dans le laps de temps que l'on s'est fixé et inversement.

Pour doser l'amylase nous nous sommes placés dans les conditions suivantes : 50 centimètres cubes d'une solution d'empois d'amidon à 1 p. 100 sont additionnés d'une certaine quantité de matières fécales et le tout porté au thermostat à 39°2. Au bout d'une demi-heure on arrête l'hydrolyse par 3 gouttes de NaOH et l'on dose le sucre formé à la liqueur de Fehling. Nous ajoutions à l'empois d'amidon des quantités diverses de fèces et n'estimions l'activité du ferment que dans l'échantillon d'empois où la transformation de l'amidon en sucre était d'environ un dixième. Le plus souvent les fèces éprouvées étaient obtenues par purgation. La filtration, même sur papier, retient une notable quantité d'amylase (environ un tiers). Pour éviter cette perte, nous ajou-

tions directement le liquide diarrhéique à l'empois d'amidon.

Les résultats que nous donnerons sont exprimés en chiffres qui signifient la quantité de sucre évaluée en grammes qui serait susceptible d'être formée en une heure, dans les conditions précitées, par toute la masse fécale recueillie.

La technique du dosage de l'activité de l'amylase étant ainsi déterminée, il s'agissait d'obtenir l'amylase dans les matières fécales dans des conditions convenables.

Amylase dans les matières fécales ; sa provenance.

Certains auteurs, et, en particulier, Léo, Schmidt et Strassburger, avaient vu que les matières fécales ordinaires ne contiennent presque pas d'amylase; que la quantité d'amylase augmente, au contraire, dans les cas de diarrhée. Ces expériences nous ont amené à penser que, pour obtenir une grande quantité d'amylase, il faudrait avant tout éviter la résorption des ferments par l'intestin, et par conséquent évacuer l'intestin aussitôt que possible après la fin de la sécrétion pancréatique. En dosant comparativement l'amylase contenue dans les matières fécales normales et dans les matières fécales sollicitées par une purgation, nous avons constaté, en effet, que la purgation amène l'issue d'une quantité d'amylase, environ vingt fois plus considérable que celle présentée normalement par les matières ordinaires. En comparant, d'autre part, l'amylase contenue dans les matières fécales obtenues par purgation avec l'amylase contenue dans l'intestin d'animaux sacrifiés au moment correspondant où nous avions purgé d'autres animaux témoins, nous avons constaté que l'amylase obtenue par purgation était à peu près équivalente à l'amylase contenue dans l'intestin.

Ces expériences nous ont ainsi montré que la purgation était susceptible de donner issue à toute l'amylase contenue à un moment donné dans l'intestin, et que par conséquent, pour obtenir des chiffres comparables au point de vue de l'activité amylolitique, il devait suffire de purger les individus après des repas d'épreuves identiques et à une période toujours également éloignée de l'ingestion des repas d'épreuve.

Quelle est la provenance exacte de cette amylase des matières fécales? En dehors du pancréas, en effet, l'intestin est capable d'une sécrétion amylolitique notable; mais si l'on admet que la sécrétion des différents ferments de l'intestin est toujours homogène dans ce sens que le rapport de l'invertine et de l'amylase reste constant, il est facile de faire le départ de la sécrétion intestinale et de la sécrétion pancréatique dans la production de l'amylase. Il suffit, en effet, de doser l'invertine qui nous donne la proportion correspondante d'amylase intestinale. L'étude d'un suc entérique de chien que nous a donné M. Frouin nous a permis d'établir le rapport saccharifiant de l'amylase et de l'invertine intestinale (1 : 4 environ).

Repas d'épreuve.

Restait à déterminer la nature du repas d'épreuve. En nous en rapportant d'abord aux chiffres donnés par Pawlow qui montraient que la sécrétion pancréatique déterminée par des alimentations différentes ne différait pas dans des proportions susceptibles d'être gênantes pour nos recherches, nous avons pensé qu'un repas mixte conviendrait le mieux.

L'expérience nous a cependant montré qu'il n'en était rien et que si, après un repas composé de viande, de pain, de légumes — c'est-à-dire après un repas ordinaire — l'amylase obtenue par purgation douze heures après le dernier repas était très faible, la quantité de l'amylase fécale recueillie dans les mêmes conditions devient 10 ou 20 fois plus abondante si le repas d'épreuve avait été un repas de lait.

Ce fait rapproché des constatations de Pawlow est en soi intéressant, puisqu'il tend à montrer que, si la sécrétion de l'amylase est à peu de chose près équivalente avec les différents régimes, la résorption de cette amylase par l'intestin est, au contraire, incomparablement plus lente au cours de la digestion du lait qu'au cours de la digestion de toute autre substance.

En pratique, la constatation de ce fait nous a été très utile, notre but étant avant tout d'obtenir dans les matières la plus grande quantité de ferments pancréatiques possible.

Résultats de nos expériences sur le chien.

Les expériences ont été pratiquées sur des chiens pesant de 18 à 25 kilogr.

En étudiant sur deux chiens les matières fécales *normales* des quarante-huit heures, nous avons trouvé à plus reprises que l'activité amylolytique était de 1,1, 1,3 et 1,3.

En purgeant les chiens trois heures après leur dernier repas l'activité des fèces a été pour deux chiens différents respectivement de 22,6 et de 16,5.

Nous avons cherché alors à savoir si la purgation exprime la totalité du ferment contenu dans l'intestin. L'étude du contenu intestinal sur deux chiens sacrifiés trois heures après leur dernier repas nous a donné les chiffres de 32,3 et 25,9.

Par ces résultats, on voit : 1° que dans les matières ordinaires l'amylase est en quantité très constante et très faible; 2° que dans le liquide de purgation l'amylase est en quantité de quinze à vingt fois plus grande ; 3° que par la purgation (en tenant compte des petites erreurs d'expérimentation) on obtient des quantités d'amylase du même ordre de grandeur que celles retrouvées directement dans l'intestin après laparotomie.

Homme.

Pour des raisons pratiques, nous n'avons pu purger les malades que douze heures environ après le dernier repas. Nous avons eu recours à l'eau-de-vie allemande (15 à 25 gr.) (l'huile de ricin agit trop lentement et les sels de mercure précipitent le ferment).

Dans ces conditions, la quantité de ferment est à peu près constante mais relativement faible : 10-20.

Pour obtenir de grandes quantités de ferment, nous en sommes arrivés, après plusieurs tâtonnements, à soumettre les malades au régime lacté la veille du jour de la purgation. Nous donnerons deux exemples qui feront saisir l'influence vraiment énorme du lait sur l'obtention du suc pancréatique. Un cardiaque à une alimentation ordinaire donne à deux reprises différentes 5. Après le

régime lacté, il donne 177. Une jeune fille paraplégique donne à un régime ordinaire, 18; avec un régime comportant, 1 litre de lait la veille au soir, 177; après un régime lacté intégral, 600, etc.

Conclusions.

Par des observations déjà nombreuses nous avons vu que la sécrétion pancréatique évaluée en sucre-gramme-heure, c'est-à-dire en la quantité de sucre susceptible d'être formée aux dépens d'une masse X de l'amidon hydrolisée par toute l'amylase des fèces, est à peu près constante après un repas de 1 litre de lait chez l'homme normal — de 200 à 300 sucre-gramme-heure, — mais qu'elle fléchit singulièrement dans différentes affections pathologiques, au point de devenir presque nulle comme dans les cas de cirrhose. Au point de vue clinique, nous pensons donc avoir institué là une technique susceptible de rendre des services pour étudier une sécrétion digestive, aussi importante que l'est celle du pancréas, et sur laquelle nous ne possédons cependant encore aucune notion dans les affections diverses de l'homme.

Paris. — Imp de la *Semaine Médicale*, 31, rue Croix-des-Petits-Champs. — J. Charpentier.